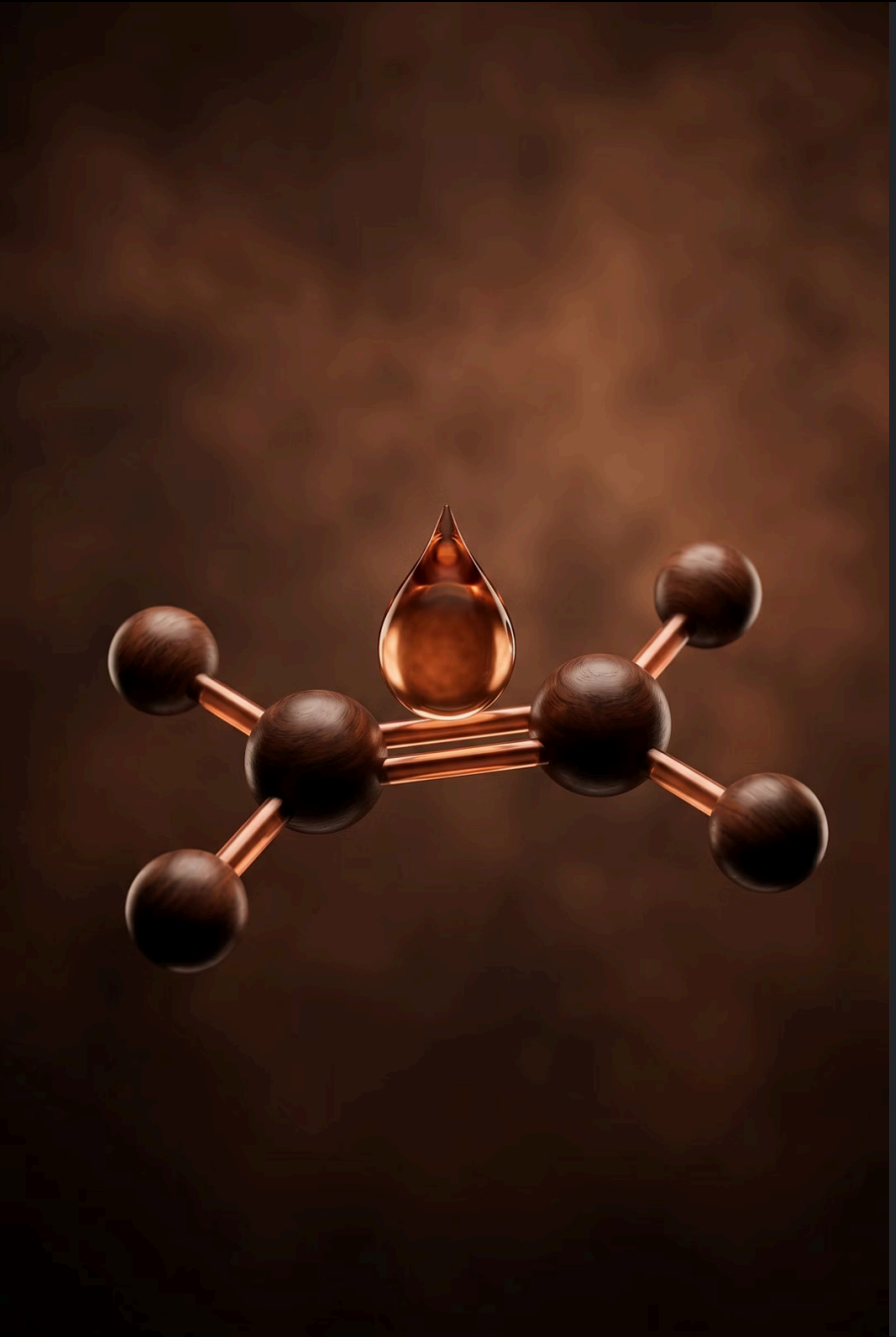
Hidroborasyon-Oksidasyon: Anti-Markovnikov Seçiciliğinde Saklı Nizam

Ders Sunumu

TERADİGMA



Alkenlere Su Katılması: Beklenen ve Beklenmeyen

Alkenler, karbon-karbon çift bağı içeren ve organik sentez in temel yapı taşları olan moleküllerdir.

Markovnikov Kuralı

Alkenlere su katılmasında (hidrasyon) **-OH grubu**, doğal olarak daha az hidrojenli karbona bağlanır — bu Markovnikov Kuralı'dır.

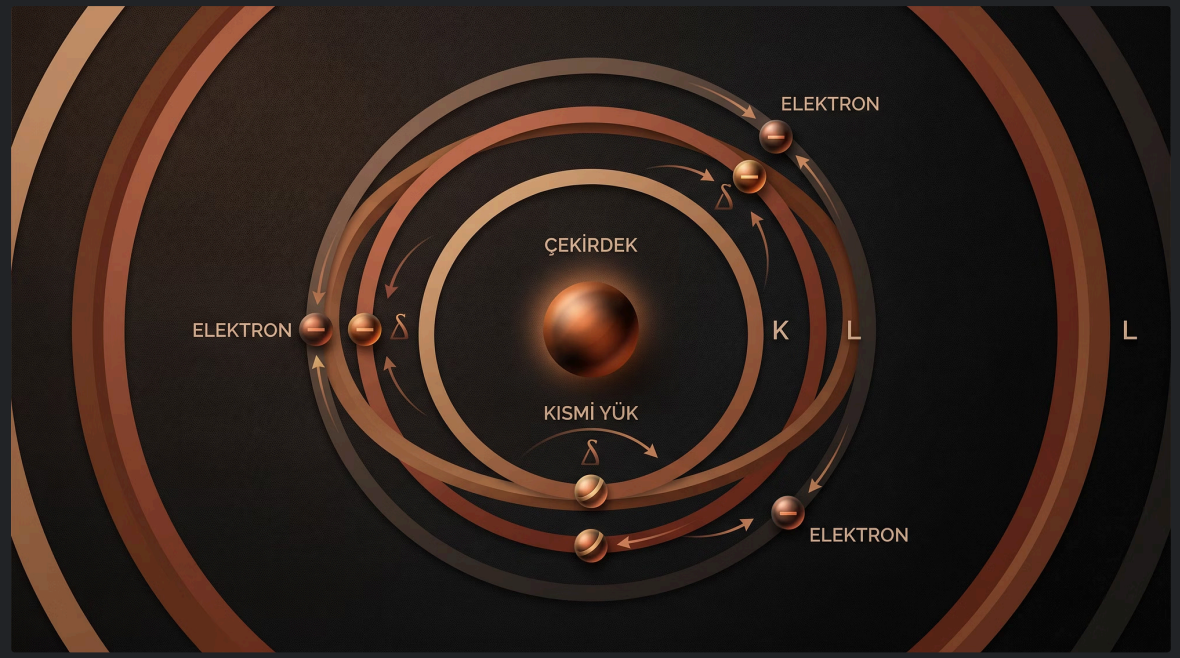
Brown'ın Keşfi

1950'lerin sonunda Herbert C. Brown tarafından keşfedilen hidroborasyon reaksiyonu bu akışın tam tersine bir yol açar.

Anti-Markovnikov Seçiciliği

-OH grubu, bu yöntemle molekülün daha az sübstitüe (tenha) ucuna yerleştirilir — buna **Anti-Markovnikov seçiciliği** denir.

> Peki akılsız bir bor atomu, hangi karbonun "tenha" olduğunu nasıl "bilebilir"?



Borun Elektronegatifliği: İnce Ayar

Bu reaksiyonun kalbinde, bor (B) atomunun atomik yapısına kodlanmış hassas bir denge yatar.

> Borun elektronegatifliği C veya N gibi yüksek bir değerde tasarlanmış olsaydı, hidrojen proton karakteri taşır ve reaksiyon sıradan Markovnikov yolunu izlerdi. Bu 0.16 birimlik fark, reaksiyonun tüm yönünü belirler.

Oktet Açığı

Bor, değerlik kabuğunda üç elektron taşır; üç bağ kurduğunda **oktet tamamlanamaz** — bor sürekli elektron açığındadır (Lewis asidi).

Elektronegatiflik Değerleri

H = 2.20 | B = 2.04 | C = 2.55

Hidrür Karakteri

B-H bağında elektronlar hidrojene kayar → hidrojen alışılmadık biçimde **kısmi negatif yük (hidrür, H^-)** karakteri kazanır ($B\delta^+$ — $H\delta^-$).

Dört Merkezli Geçiş Hali: Konsert Mekanizma

Boran (BH_3) ile alken molekülü karşılaştığında, bağ kopması ve bağ oluşması **eş zamanlı (simultane)** gerçekleşir — buna konsert (eşgüdümlü) mekanizma denir.

Geçiş halinde dört atom (C-C-B-H) geçici bir halka oluşturur:

1. ### π Bağı Elektronları

   Alkenin π bağı elektronları, borun boş p-orbitaline akar.

2. ### Hidrür Transferi

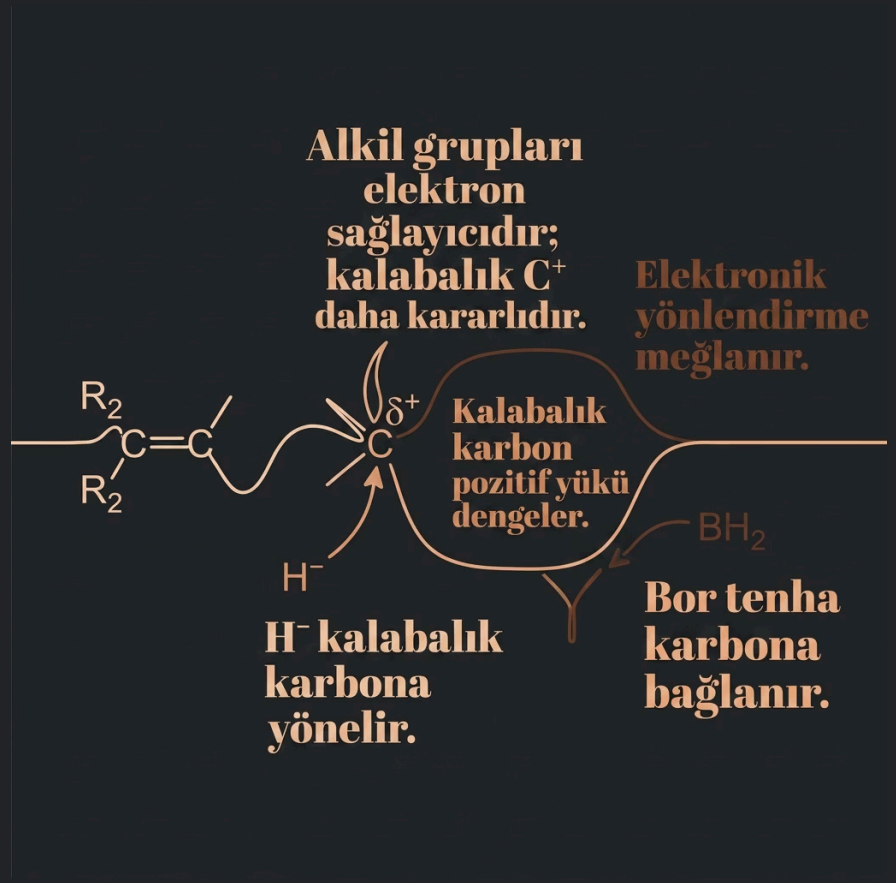
   Aynı anda B-H bağındaki elektronlar hidrür karakteriyle karbon atomuna geçer.

3. ### Ara Ürünsüz Tamamlanma

   Hiçbir yüklü ara ürün (karbokatyon) oluşmaz; sistem bir bütün olarak ürünlere ulaşır.

> Dört dansçının el ele tutuşup aynı anda hareket ettiği bir halkayı düşünün — her atomun hareketi diğerine bağlı ve hepsi aynı anda gerçekleşiyor.

Seçiciliği Yöneten İki Faktör — I: Elektronik Yönlendirme



Geçiş halinde alken karbon atomlarından biri üzerinde geçici bir kısmi pozitif yük gelişir.

1 Alkil Gruplarının Rolü

Alkil grupları elektron sağlayıcıdır → **daha sübstitüe (kalabalık) karbon**, pozitif yükü daha iyi dengeler.

2 Hidrürün Yönelimi

Negatif yüklü hidrür (H^-), pozitif yükün geliştiği kalabalık karbona yönelir.

3 Borun Konumu

Bor atomu zorunlu olarak **daha az sübstitüe (tenha) karbona** bağlanır.

Seçiciliği Yöneten İki Faktör — II: Sterik Yönlendirme

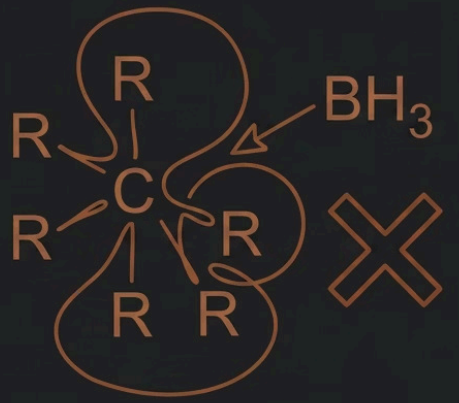
Fiziksel Gerçek

Maddenin uzayda kapladığı alan, atomların hareketini kısıtlayan temel bir fiziksel gerçektir.

STERİK YÖNLENDİRME KARŞILAŞTIRMASI

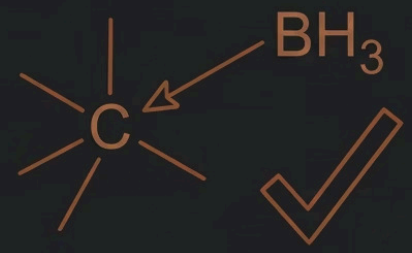
Syn-katılma: bor ve hidrojen aynı yüzeyden eklenir.

Sol taraf — Kalabalık karbon, Büyük alkil grupları



Hacimli bor girişi engellendi

Sağ taraf — Tenha karbon, Az alkil grubu



Bor serbestçe yaklaşır

Hacimli Bor Grubu

Bor atomu ve bağlı grupları, hidrojen atomuna göre çok daha **hacimlidir**.

Fiziksel Kısıtlama

Hacimli bor grubu, molekülün kalabalık ve engelli bölgelerine girişte fiziksel olarak kısıtlanır.

Syn-Katılma

Bor, sterik engelin en az olduğu **en tenha karbon atomuna** yanaşmak durumunda kalır. Bu iki faktörün birlikte işlemesiyle **syn-katılma** geometrisi ortaya çıkar: bor ve hidrojen, alken düzleminin aynı yüzeyinden moleküle entegre edilir.

Oksidasyon Basamağı: Stereokimyasal Sadakat

Hidroborasyon tamamlandıktan sonra, bazik ortamda H_2O_2 ile yürütülen oksidasyon aşamasında bor atomu -OH grubuyla yer değiştirir.

01

1,2-Alkil Göçü

Karbon-bor bağı kopmadan hemen önce karbon atomu bora bağlı iken oksijene göç eder (**1,2-alkil göçü**).

02

Konfigürasyonun Korunması

Bu göç sırasında karbon atomunun uzaydaki konfigürasyonu mutlak hassasiyetle korunur: **stereokimyasal sadakat (retention of configuration)**.

03

Kesin Yerleşim

Bor neredeyse, -OH da tam olarak oraya, aynı açıyla yerleşir.

> Konfigürasyon bozulsaydı (rasemizasyon), elde edilen ilaç molekülü biyolojik aktivitesini kaybedebilir, hatta şifa yerine zarar veren bir maddeye dönüşebilirdi.

Katalitik Hidroborasyon: Baz Metaller Devrede

Geleneksel yöntemlerde boran reaktifleri **stokiyometrik** miktarlarda kullanılır. Son on yılda geliştirilen katalitik yöntemler ise baz metalleri görevlendirerek verimliliği ve seçiciliği artırmaktadır.

Bu yaklaşım **Yeşil Kimya** prensiplerine uygun, sürdürülebilir bir sentez anlayışının kapılarını açar. Pahalı ve nadir soy metaller (Rodyum, İridyum, Paladyum) yerine **yerkürede bol bulunan** elementler kullanılır.

Demir (Fe)

Bol bulunan, düşük maliyetli geçiş metali

Kobalt (Co)

Zincir yürüyüşü katalizörü

Manganez (Mn)

Alkin seçiciliği uzmanı

Nikel (Ni)

Ligand kontrollü esneklik

Demir (Fe) Katalizörü: PDI Ligandı ile Devrim

Paul Chirik ve ekibinin geliştirdiği **bis(imino)piridin (PDI)** ligandlı demir kompleksleri hidroborasyon katalizinde bir kırılma noktası oluşturmuştur.

→ Redoks-Aktif PDI Ligandları

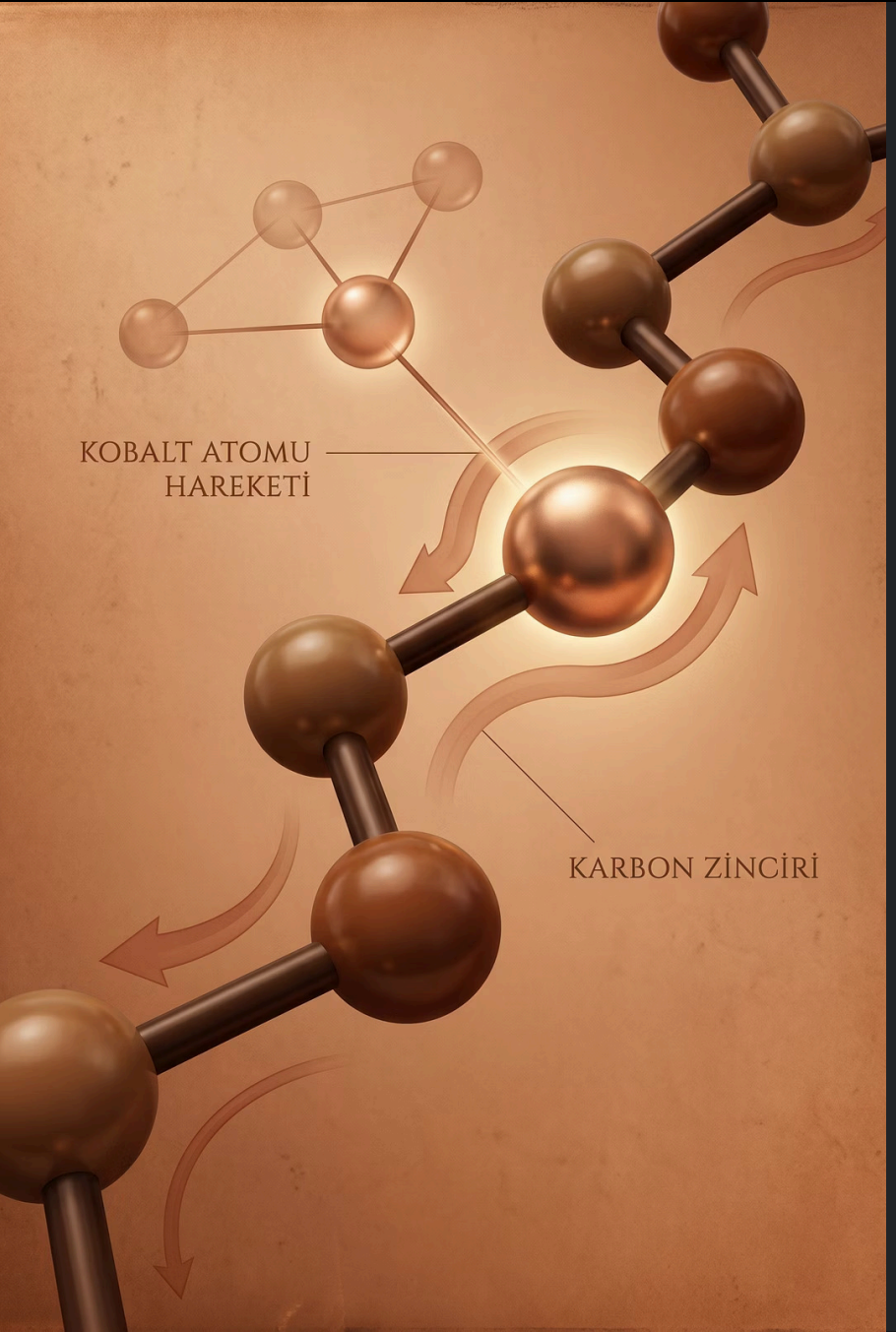
PDI ligandları **redoks-aktif** özellikleri sayesinde demirin elektron alıp verme kapasitesini düzenler.

→ Fe-H İnsersiyonu

Mekanizma genellikle **Fe-H türünün oluşumu** ve ardından alkenin bu bağa girmesi (insersiyon) adımlarını içerir.

→ Regiodiverjans

Çözücü ve baz değiştirilerek ürün hem Markovnikov hem de **anti-Markovnikov** yönünde seçici olarak yönlendirilebilir (**regiodiverjans**).



Kobalt (Co) Katalizörü: Zincir Yürüyüşü

Kobalt katalizörleri, "**zincir yürüyüşü**" (chain walking) adı verilen dikkat çekici bir olaya aracılık eder.

1. ## β-Hidrür Eliminasyonu

   Kobalt atomu, β-hidrür eliminasyonu adımıyla karbon zinciri üzerinde ilerler.

2. ## Yeniden İnsersiyon

   Yeniden insersiyon adımlarıyla zincir boyunca adım adım hareket eder.

3. ## Terminal Konuma Taşıma

   Molekülün **ortasında kalmış (içsel) çift bağı**, zincirin en uç (terminal) noktasına taşır.

4. ## Enantioseçici Ürün

   Kiral ligandlarla yapılan kobalt katalizli hidroborasyonlar, **yüksek enantioseçicilikle** sonuçlanır ve Naproksen gibi ilaçların tek bir enantiomer olarak sentezlenmesine olanak tanır.

Manganez (Mn) ve Nikel (Ni): Seçici Görevliler

Manganez (Mn)

Özellikle **alkinlerin** (üçlü bağ içeren moleküller) hidroborasyonunda yüksek kemoseçicilik gösterir; moleküldeki ester, keton veya nitril gruplarına dokunmadan yalnızca hedeflenen bağlara etki eder.

Nikel (Ni)

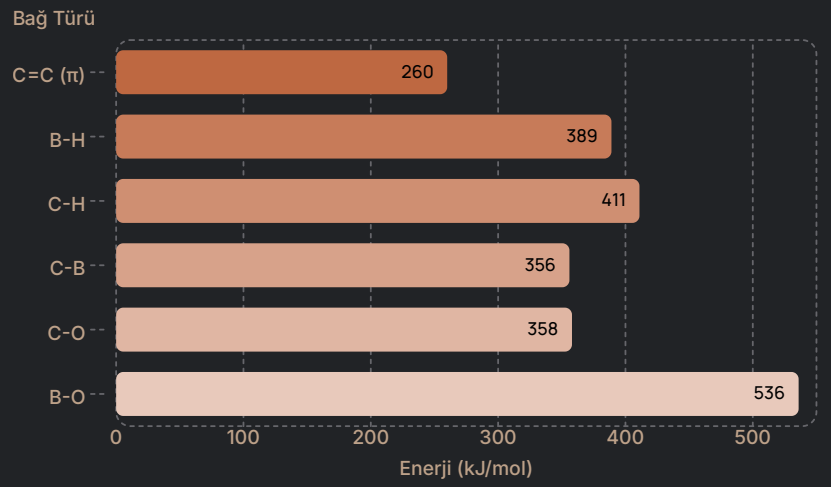
Ligand kontrolüyle hem Markovnikov hem anti-Markovnikov ürünlerine erişim sağlar; sentez stratejilerinde geniş bir esneklik sunar.

Metal	Anahtar Mekanizma	Seçicilik Özelliği
Fe (PDI)	Fe-H İnsersiyonu	Anti-Markovnikov (genel)
Co (Pincer)	Zincir Yürüyüşü	Yüksek lineer seçicilik
Mn (Bipy)	Mn-H İnsersiyonu	Alkinlerde (E)-seçicilik
Ni (NHC)	Ni-H İnsersiyonu	Ligand kontrollü değişken

Bağ Enerjileri: Reaksiyonu İleriye Çeken Termodinamik

Reaksiyonun spontan ilerlemesi, kırılan ve oluşan bağlar arasındaki enerji farkıyla açıklanır.

Bağ Türü	Enerji (kJ/mol)	Açıklama
C=C (π bileşeni)	~260	Kırılan zayıf bağ
B-H	~389	Kırılan bağ
C-H	~411	Oluşan güçlü bağ
C-B	~356	Ara ürün bağı
C-O	~358	Oksidasyon ürünü
B-O	**~536**	**Oksidasyonun itici gücü**



Özellikle B-O bağının (536 kJ/mol) kırılan bağlardan çok daha güçlü olması, oksidasyon aşamasını geri döndürülemez biçimde ürünlere yönlendirir.

İlaç Sentezinde Hidroborasyon: Şifanın İnşası

Anti-Markovnikov seçiciliği ve stereokimyasal sadakat, bu reaksiyonu ilaç sentezinde vazgeçilmez kılar.

Ibuprofen

Stiren türevi moleküle anti-Markovnikov hidrasyon uygulanır; Markovnikov yolu seçilseydi elde edilen ürün etkisiz bir alkol olacaktı.

Naproksen

Kobalt katalizli asimetrik hidroborasyon, (S)-Naproksen'in tek bir enantiomer olarak üretilmesini sağlar.

(+)-Discodermolide

Deniz süngerinden elde edilen, mikrotübül stabilizatörü kanser ilacı adayı; sahip olduğu çok sayıda kiral merkez, hidroborasyonun sağladığı stereokimyasal kontrol olmadan hatasız inşa edilemez.

> Bir ilacın vücuttaki reseptöre bağlanması, anahtarın kilide girmesi gibidir. Yanlış şekillendirilmiş bir molekül o kilidi açamaz; hatta kilidi bozabilir.

Saklı Nizam: Bilimsel Verinin Ardındaki Soru

Tüm bu mekanizma, çarpıcı bir tabloyu ortaya koyuyor:

Trilyonlarca Atom, Tek Tercih

Trilyonlarca bor atomu, kaotik ortamda milyarlarca çarpışma yaşarken **ısrarla ve hatasız** olarak tenha karbona yönelir.

Femtosaniye Senkronizasyonu

Dört atom femtosaniye mertebesinde **eş zamanlı** hareket eder; hiçbir elektron yolunu şaşırmaz.

Eksiksiz Konfigürasyon

Konfigürasyon, oksidasyon boyunca **eksiksiz korunur**; ilaç molekülü üç boyutlu kimliğini yitirmez.

İnce Ayarın Hassasiyeti

Borun elektronegatifliği 2.04 değerinde belirlenmiştir; bu değer biraz farklı olsaydı reaksiyon ya tersine dönerdi ya da gerçekleşmezdi.

> "Sterik engel" ve "termodinamik kararlılık" kavramları olayın **nasıl** işlediğini isimlendirir. Ancak gözü ve aklı olmayan bir atomun hangi yönün kalabalık olduğunu "bilerek" oradan kaçınması, atomun kendi zatından kaynaklanan bir şuurun eseri olamaz. Peki bu şaşmaz tercihi, bu femtosaniyelik senkronizasyonu, bu ince ayarı kim yazmıştır?

Özet: Anti-Markovnikov Seçiciliğinde Saklı Nizam

Hidroborasyon-oksidasyonun tüm adımları bir arada değerlendirildiğinde ortaya çıkan tablo:

Borun Elektronegatifliği (2.04)

Hidrojeni hidrür karakterine dönüştüren ince ayar — reaksiyonun tüm yönünü belirler.

Elektronik + Sterik Faktörler

Anti-Markovnikov seçiciliğini birlikte zorunlu kılan iki bağımsız mekanizma.

Konsert Mekanizma + Syn-Katılma

Femtosaniye mertebesinde kusursuz senkronizasyon, kaotik çarpışmaların değil geometrik zorunluluğun ürünü.

Stereokimyasal Sadakat

Oksidasyon boyunca konfigürasyonun korunması — ilaç güvenliğinin kimyasal güvencesi.

Baz Metal Kataliz

En sıradan görünen elementlerin (Fe, Co) en karmaşık molekülleri inşa edecek biçimde tasarlanmış olması.

> Bir deney tüpündeki bu mikroskobik hadise, tesadüfi çarpışmalarla değil; atomlara yerleştirilmiş fıtrat kanunlarıyla işler. Bilim "nasıl"ı mükemmel anlatır — "neden" ve "kim tarafından" soruları ise okuyucuyu bu nizamın sahibine götüren kapıdır.